

140 ドラベ症候群

○ 概要

1. 概要

生後 1-20 か月(多くの場合 2-15 か月)の健常児に発症し、全身もしくは片側性のけいれん性発作を繰り返す、薬物治療に抵抗性、という特徴をもつ。発作は発熱、入浴、ワクチン接種により誘発されやすく、遷延するてんかん重積や発作群発となりやすい。1歳以降に知的および運動発達の遅れや運動失調が出現することが多く、ミオクロニー発作や欠神発作、焦点発作を伴うこともある。原因として *SCN1A* 遺伝子の異常を高率に認める、てんかん性脳症の1つ。

2. 原因

SCN1A 遺伝子内の病的バリエーションを 75%に、微細欠失を数%に認める。*SCN1B*、*SCN2A*、*GABRG2* などの病的バリエーションの報告も希にある。約 20%では病的バリエーションは明らかではない。

3. 症状

全身又は片側性のけいれん性発作を反復し、焦点発作、ミオクロニー発作、非定型欠神発作などがみられることもある。発作は発熱や入浴、ワクチン接種によって誘発されやすい。間欠光刺激や模様注視によって発作や脳波異常が誘発されることがある。けいれん性のてんかん重積ないしは群発を起こしやすい。1歳以降に発達遅滞や運動失調が出現することが多い。

4. 治療法

バルプロ酸、クロバザム、スチリペントール、臭化剤、トピラマート、フェンフルラミンなどに効果を期待できる。ケトン食療法などのてんかん食が有効な場合があるが、外科治療は一般に有効ではない。カルバマゼピン、ラモトリギン、フェニトインによって発作が悪化することがある。けいれん性のてんかん重積に対しては病院外使用が可能なミダゾラム口腔用液の早期投与に効果を期待でき、病院内ではベンゾジアゼピン系もしくはバルビツール系薬剤などの静脈内投与を行う。

5. 予後

上記治療により、けいれん性てんかん重積の減少や各種てんかん発作の減少・軽減を期待できるが、完全に治癒することはない。経過とともに極めて高率に知的発達症、神経発達症、運動失調などを伴い、成人期に自立した生活を送ることは稀である。思春期までの死亡率が約 10%との報告があり、突然死や急性脳症による死亡率が高いとされる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数 推定 4000 人とされるが未診断例も少なくない。(令和元年度医療受給者証保持者数 100 人未満)
2. 発病の機構
不明(約 80%に *SCN1A*, *SCN1B*, *SCN2A*, *GABRG2*などの遺伝子に病的バリエントを認めるが、難治性てんかんや各種神経合併症を生じるメカニズムは十分には解明されていない。)
3. 効果的な治療方法
未確立(てんかん発作を軽減させることはできるが、消失に至ることは極めて稀である。)
4. 長期の療養
必要(成人に至ってもてんかん発作を繰り返すことが多く、自立した生活を送ることは稀である。)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類
精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

○ 情報提供元

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「稀少てんかんの診療指針と包括医療の研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 今井克美

<診断基準>

Definite および Probable を対象とする。

ドラベ症候群の診断基準

A. 症状

1. 全身又は片側のけいれん性発作を反復する。
2. 発熱、入浴、もしくはワクチン接種による発作誘発がある
3. けいれん性のでんかん重積ないし発作群発がある
4. 焦点発作、ミオクロニー発作、非定型欠神発作、意識混濁発作も出現することがある

B. 検査所見

画像検査: てんかんの原因と考えられる異常を認めないが、幼児期以後は非特異的大脳萎縮や海馬萎縮を認めることがある。

C. 遺伝学的検査

推奨される。 *SCN1A* 遺伝子内の病的バリエントを 75%に、微細欠失を数%に認める。*SCN1B*、*SCN2A*、*GABRG2* などの病的バリエントを稀に認める。約 20%では病的バリエントは明らかではない。ドラベ症候群を呈さない片親に同遺伝子変異の性腺モザイクを認めることが稀にあり、遺伝相談では注意を要する。

D. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

複雑型熱性けいれん、素因性熱性けいれんプラススペクトラム、焦点てんかん、乳児ミオクロニーてんかん、レノックス・ガストー症候群、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん、PCDH19 関連症候群、早期乳児発達性てんかん性脳症。

<診断のカテゴリー>

神経学的異常の明らかでない児が生後 1-20 か月でA1を発症し、A2、Bを満たし、A3、4のいずれかを有し、Dの各疾患について臨床脳波学的に除外されるもののうち、

Definite: 遺伝子検査において本症候群責任遺伝子の病的バリエントを有するもの

Probable: 遺伝子検査において本症候群責任遺伝子の病的バリエントを有さないか未検査のもの

<参考事項>

検査所見

1. 血液・生化学的検査: 特異的所見なし。
2. 病理検査: 特異的な所見なし。
3. 生理学的検査: 脳波では背景活動の徐波化、広汎性(多)棘徐波、多焦点性棘波が年齢に伴って消長する。
4. 運動・高次脳機能検査: 幼児期以後に中等度以上の知的発達症、神経発達症、運動失調を伴うことが多い

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、口の発作が月に1回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、口の発作が月に1回未満の場合 ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

※2 精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	精神障害や知的障害を認めないか、又は、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活及び社会生活は普通に出来る。 ○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。 ○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。
---	---

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に一定の制限を受ける。</p> <p>○「1」に記載のことが自発的あるいはおおむね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</p> <p>○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理はおおむね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○「1」に記載のことがおおむね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</p>

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

令和9年4月適用開始予定