

Nodding syndrome に関する 研究動向

症状，原因，治療

■ 駒澤大佐・齋藤貴志

1990年代前半，南部スーダンで，それまで見られなかった病気が子供たちを襲っていることに現地住民が気付いた。この病気の典型的な症状を示す子どもは，食べ物を見ると頭部の前屈と挙上を不随意に繰り返し，さながらうなずいている(nodding)ように見えることから，nodding diseaseと呼ばれるようになった。この病気は，1997年，キリスト教系援助機関のWarren Cooper医師により国際機関に報告され，2001年に世界保健機関が現地調査を行うに至る^{[1][2]}。現在Nodding syndromeと称される病態が，この時初めて一つの症候群として認識された。

この症候群はかつて，nodding diseaseやhead nodding disease等とも呼ばれ，しばらくは必ずしも世界の耳目を引いているとは言えない状態が続いたが，2003年頃からウガンダ北部でも症例が見られるようになり，且つ発症が拡大。次第に研究者の注目を集めるようになった^[3]。これを受けて2012年7月30日から8月1日，カンパラにおいてウガンダ政府，世界保健機関，米国疾病予防管理センター共催の国際会議が開かれ，名称をNodding syndromeに統一することで出席者の意見の一致をみた。この会議の報告書^[4]は，Nodding syndromeに関する現時点での知見をほぼ網羅している。これによると，Nodding syndromeの原因は未だ明らかではないが，頭部の反復運動の本質は，てんかんの脱力発作であり，症例が地域的，時間的に集積していること

から，Nodding syndromeは流行性てんかん(epidemic epilepsy)の一種であることがほぼ確実である。Nodding syndromeの理解には，てんかんの正しい理解が非常に重要だと言える。

なお，Nodding syndromeの和名として「うなずき症候群」という語が日本人関係者の間で通称として用いられているが，まだ日本国内の関連学会で，本症の和名について統一した見解が示されていない。そのため本稿では，英語名Nodding syndromeをそのまま用いることにした。

1 Nodding syndrome の歴史， 発生地域 (図1，文献[5]より)

Nodding syndromeが独立した症候群として認識されたのは前述のとおり1990年代に入ってからであるが，それ以前から，てんかん研究の一環としてNodding syndromeと同様の不随意頭部反復運動は報告されていた。

1965年，オスロ出身のLouise Jilek-Aall医師が，てんかん罹患率の高いタンザニア内陸部のポゴロ族について報告した論文^[6]に頭部反復運動の記述が含まれており，これが英文によるnodding症状の初めての記述とされる。Jilek-Aall医師は，この論文の調査地であるウランガ県マヘンゲにてんかん診療所を設立し，現在に至るまで医療活動，研究活動を続けている^[7]。同診療所の記録によると，nodding症状は少なくとも1930年代から存在



図1 Nodding syndrome の発生地域
(文献[5]を引用)

しており^[8]、南スーダンやウガンダ北部における同症状との類似性から、タンザニアの症例もNodding syndromeに含めて考えられるのが一般的である。同診療所からは長期の診療経験を基に多数の論文^{[9]-[13]}が出版されており、後述の原因や治療の研究に関しても多大なる貢献を行っている。

1983年にはリベリアから頭部反復運動を示すてんかん発作の報告が相次いだ^{[14]-[16]}が、その後の報告はなく、現状の調査が待たれる。

ウガンダ西部からは、1994年から1996年に行われたてんかんの研究において、head noddingを特徴とする患者を認めたとの報告がある^[17]。この研究グループは現在も同じ地域でてんかんの研究を続けているが、てんかんとオンコセルカ症の関連に研究の力を置いており、Nodding syndromeに関する言及は少ない。

2012年のカンパラでの国際会議で、現在Nodding syndromeが発生していると確認されたのは、南スーダン西エクアトリア州ムンドリ地区周辺、ウガンダ北部パデー、ラムウォ両県周辺、それにタンザニアのウランガ県マヘンゲ丘陵地域の

3地域である。このうち、タンザニアでは症例数が累計数百例に過ぎず、増加傾向も見られない一方、南スーダンとウガンダ北部では、近年の増加傾向が著しく、既に数千例が発生していると考えられている^[18]。

一般的にてんかんの罹患率、有病率はいずれも先進国より発展途上国が高いと言われている^[19]が、一方で地域差も大きい^[20]。近親婚や感染症、不十分な周産期医療などが原因と考えられている。先進国にてんかん有病率は、1000人あたり4～10人程度であるのに対し、発展途上国は10～21人程度とされる^[20]。Nodding syndromeの発生地では更に高く、タンザニアのマヘンゲ地域には1000人あたり125人のてんかん有病率を認める村があったとの報告もある^[21]。南スーダンの発生地域ではNodding syndrome単独の有病率が5%以上という報告もある^[22]。発展途上国でてんかん罹患、有病率を正確に把握することは容易ではないが、てんかん発生の地域差を考慮に入れ、高率のてんかん発症を認める地域ではNodding syndromeも発生している可能性があると考えれば、今後新たな発生地を発見、予想する手掛かりになるかもしれない。

2 Nodding syndrome の症状

先述の2012年にカンパラで開催された国際会議において、Nodding syndromeの診断基準が作成された(表1、文献[4]を和訳)。現時点で、Nodding syndromeを診断するための特異的な検査法は存在せず、症状を正確に観察することが極めて重要である。表1に記載のとおり、Nodding syndromeは、正常な発達を示していた子どもに発症する。食べ物を見ることがnodding発作を誘発する例が多く、また発達遅滞も多くの例で合併する^{[8][22]}。他の種類のてんかん発作に関しては、過半数の例で起こすようであり^{[12][23]}、その種類も多彩であるが、この中には全般発作も多く含まれている^[11]。認知機能障害も特徴であり、タンザニアからの報告では、約40%の症例に認知機能障害を認め、19%強しか認知障害が発生しないNodding syndrome以外のてんかん症例と好対照

表1 診断基準 (文献[4]より)

<p>疑い例 (医療専門職ではない地域住民に、症状について教育する時に用いる基準)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 今まで正常だった人が、head noddingを生じた例。Head noddingの定義は、頭部が胸部に向けて前屈する、反復且つ不随意の運動が、二度以上発生すること。 <p>確実例</p> <p>疑い例の基準を満たし、且つ</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 次の両者の基準を満たすこと <ul style="list-style-type: none"> ・ Head noddingの発症が3歳以上18歳以下 ・ 頭部反復運動の周期が一分あたり5回以上20回以下 ■ 加えて、次の小基準を少なくとも1つ満たすこと <ul style="list-style-type: none"> ・ 他の神経学的異常 (例えば、認知機能障害、認知機能異常あるいは行動異常による学校教育脱落、他のてんかん発作) ・ 同様の症例が、同時期同地域に出現していること ・ 食物や冷気で誘発されること ・ 発育遅滞や消耗 ・ 性的発育又は身体発育の遅延 ・ 精神症状 <p>確定診断</p> <p>確実例の基準を満たし、且つ</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Head nodding発作が <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療専門職に直接観察されること、又は ・ 録画されること、又は ・ 脳波/筋電図で記録されること

を成している^[12]。

Nodding syndromeは、独立した症候群として研究対象になってからの期間が短く、その自然経過は未だ不明であるが、回復例は稀であり、溺水や火傷による死亡が多いと考えられている^[18]。てんかん重積による死亡も少なくないという報告もある^[8]。ウガンダ北部や南スーダンでは、罹患者が数千人単位に上ると共に、死亡例も数百程度と推計されている^[3]が、これが本当にNodding syndromeに関連しているのか、検証が必要である。ウガンダや南スーダンの症例に比べて、タンザニアの場合は症状が軽いという見解もあり、今

後3地域の症例を継続的に観察し、比較研究していくことが求められる^[24]。

なお、アフリカの伝統社会においては、てんかんは霊的な要因が引き金になって発症していると信じられ、てんかん患者は社会から恐れられ、疎まれる存在であった^{[6][21][25]}。社会から疎外されているために診療所にも連れてこられず、意識消失を伴うてんかん発作時に焚き火の中に倒れ込み、重症の火傷を受傷して初めて医療機関を訪れることもある。「火傷を見たら、てんかんを疑え」は、アフリカのてんかん診療において、常に念頭に置くべきことであろう。

3 Nodding syndrome の原因、検査

症例数の増加に従い、近年原因の追究を目的とした研究報告が相次いでいるが、未だに確実な原因は明らかになっていない。カンパラ国際会議の報告書では、可能性があるものとして、オンコセルカ属やマンソネラ属の寄生虫、栄養素欠乏としてはビタミンB6欠乏、幼少期の低栄養が挙げられている。また、食糧に発生した真菌汚染、環境中の毒物、遺伝的要因なども検討されている。しかし、いずれも単一の原因としては説明がつかず、多くのてんかんと同様、複合的な要因が想定されている。

中でもオンコセルカ属の寄生虫 *Onchocerca volvulus* は、以前からてんかんと関連が疑われており^{[26][27]}、Nodding syndromeを抱える3地域全てで検討が行われている。ウガンダ北部と南スーダンの発生地域では、皮膚切片PCR法^{[22][28]}や血清中抗体価^[29]を用いた症例対象研究の結果、Nodding syndrome患者の *O. volvulus* 感染率が有意に高いという結果が出ている。但し、全ての患者を *O. volvulus* で説明することはできず、脳脊髄液には検出されなかったという報告^{[11][22]}もあり、*O. volvulus* 原因説には依然議論の余地がある。*O. volvulus* 感染から誘発された自己免疫説も今後検討課題に上るであろうし^[5]、オンコセルカ撲滅対策で寄生虫が駆逐されたとしても、*O. volvulus* が一旦中枢に感染すると、脳に不可逆

的变化をもたらす得るのか、未だ明らかにはなっていない。

O. volvulusとてんかん発症との関連性は確実視されており、メタ解析でも裏付けられている^[30]。古くは、ウガンダのナイル川源流域で、小人症を主徴とし、発達障害、てんかんも合併したナカランガ病^{[31]–[34]}もO. volvulusとの関連が有力視された。ナカランガ病はオンコセルカ撲滅対策施行後消滅したと言われるが、O. volvulusによる中枢症状が疑われるという共通点を得て、Nodding syndromeの増加と共に、ナカランガ病にも再び注目が集まっている。

脳波所見では、病的突発波、全体的な徐波化^[22]、脳全般に起こる発作間欠期でのんかん性異常波の報告^[11]がある。ウガンダ北部では、nodding発作出現時にビデオ脳波モニタリングを行った例があり、頸部筋が脱力した直後に、鋭く律動性の θ 波が全般に立ち上がる所見が得られ、脱力発作と極めて類似していることを示している^[23]。また、ミオクローニー失立てんかん、レノックス・ガストー症候群、ウェスト症候群との関連性を指摘する記述も見られる^[11]。Nodding syndromeはてんかん性脳症(てんかん発作の他に、発達の停滞や退行、その他の中枢神経機能の障害が生じる状態)であることが確実とされるようになり、脳波は非常に重要な検査法の一つである。

原因検索の一手法として、MRI検査も行われている。南アフリカを除くサハラ以南アフリカではMR撮影装置は非常に少なく、タンザニアやウガンダでは首都にしか存在しない。検査を行った症例数は少ないが、多彩な結果を認めており、特異的な所見は得られていない。タンザニアの症例からは、前頭葉皮質下グリオシスや海馬硬化^[11]、ウガンダ北部からは、大脳皮質全体と小脳、海馬の萎縮所見が報告されている^{[23][35]}。いずれも、脳炎の所見は認めていない。また中にはMRIで異常所見を示さない症例もある。

Nodding syndromeが発生しているのは、ウガンダ、南スーダンでは、主に内戦で国内避難民が大量に発生した地域であり、タンザニアにおいては、国内でも有数の貧困地域である。本症候群の原因は、厳しい生活環境と関連している可能性が

大いに考えられ、今後の研究において忘れてはならない点である。

4 Nodding syndrome の治療

Nodding syndromeは原因不明である以上、その治療は対症療法が基本である。脱水や低栄養などに対する全身状態の管理が必要なのは言うまでもないが、抗てんかん薬も用いられており、日本でも一般的に使われるフェノバルビタールやフェニトインを用いた治療で、タンザニアではnodding発作の発生が有意に減少し^[12]、25%の患者では発作が止まったという報告もある^[11]。南スーダンからは、抗てんかん薬の治療を決められた用法で続けていけば、発作が減少し、正常な発達を続けている例がある一方、現地で治療薬を継続的に入手するのは困難であるとの記述が見受けられる^[36]。

本症候群発生地域や患者数の拡大傾向を考慮すると、対症療法と同時に、原因として推測される要因への対策を取ること、例えば、関連性が強く疑われるO. volvulusに対しては、イベルメクチンの集団投与が推奨されている。また、ビタミンB6欠乏症の影響を調査するため、補助栄養食品を用いた臨床試験を、米国疾病予防管理センターが計画中である^[35]。

症例の蓄積にしたがって、Nodding syndromeの重症度分類も提唱されるようになった(表2、文献^[35]より)。この分類はMRIや脳波所見も反映している。MRIでは、重症例ほど大脳皮質や小脳の萎縮が目立つ傾向があり、脳波所見でも、重症度が高いほどてんかん発作波形や異常な背景活動を認めやすい。未だ治療は試行錯誤の段階であるが、重症度に応じた治療法の確立が待たれるところである。

Nodding syndromeは未だに原因が解明されておらず、確実な治療法も存在していないが、発生地点である3地域は、後発開発途上国の中でも特に開発の遅れている地域という共通点がある。このような地域でNodding syndromeは新しい病気として恐れられてはいるものの、患者数やその広がりを見ると、数ある重大な健康問題の一

表2 提唱されている重症度分類

(文献[35]より)

病期1：前駆期

一部の症例で見られる。ふらつきや注意障害、傾眠、無気力、食事時の無表情など。

病期2：head noddingの発症

前駆症状がある場合は6週間以内に発症。無い場合は突然発症する。発症に続いて、認知機能が低下し、行動異常が生じる。前駆症状を伴う場合、症状の進行が停止したように見受けられた例もあり。

病期3：他の種類のでんかん発作

過半数の患児が他のでんかん発作を生じる。発作の種類は、欠伸、複雑部分、ミオクローヌス、全般強直間代発作。多くは、初期症状の1～3年後に発生。同時期に、学校教育から脱落する例が多い。

病期4：多彩な合併症

初期症状発生から4～8年後に生じる。行動障害が増悪し、精神症状も生じる。運動、言語その他の高次機能が障害される。後彎や四肢、胸部の変形例もある。転倒や火傷により、顔面が顕著に変形することもある。まだ自分で歩行可能な場合は、徘徊する傾向がある。まともに食事を与えられず、重度に消耗する患児もいる。

病期5：重篤な障害

自分ではほとんど動けない。無関心で、情動平板、食思不振、発語僅少。関節拘縮例もあり。

つに過ぎない^[5]。今後、これら3地域の比較コホート研究を続けていくと共に、一般的な保健衛生状態の改善、更には地域社会自立支援に取り組むことが、本症候群によって生じている問題を解決に向かわせる近道だと思われる。

参考文献

1. Lacey, M., *Nodding disease: mystery of southern Sudan*. Lancet. Neurology, 2003. 2(12): p.714.
2. World Health Organization. Regional Office for the Eastern Mediterranean. Division of Communicable Disease Control. Surveillance, Forecasting and Response, *Nodding syndrome*

- Spreading In South Sudan, in Weekly Epidemiological Monitor* 2012.
3. Korevaar, D. A. and B. J. Visser, *Reviewing the evidence on Nodding syndrome, A mysterious tropical disorder*. International Journal of Infectious Diseases, 2013. 17(3):p.e149-e152.
4. WHO, *International Scientific Meeting on Nodding syndrome-Meeting Report*. 2012.
5. Vogel, G., *Mystery Disease Haunts Region*. Science, 2012. 336(6078):p.144-146.
6. Aall-Jilek, L. M., *Epilepsy in the Wapogoro tribe in Tanganyika*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 1965. 41(1):p.57-86.
7. [cited 2013 November 02]; Available from: <http://mahenge.wordpress.com/about/mahenge-epilepsy-clinic/>.
8. Spencer, P. S., V. S. Palmer, and L. Jilek-Aall, *Nodding syndrome: Origins and natural history of a longstanding epileptic disorder in sub-Saharan Africa*. African Health Sciences, 2013. 13(2):p.176-182.
9. Jilek-Aall, L., W. Jilek, and J. R. Miller, *Clinical and genetic aspects of seizure disorders prevalent in an isolated African population*. Epilepsia, 1979. 20(6):p.613-622.
10. Jilek-Aall, L. and H. T. Rwiza, *Prognosis of epilepsy in a rural African community: A 30-year follow-up of 164 patients in an outpatient clinic in rural Tanzania*. Epilepsia, 1992. 33(4):p.645-650.
11. Winkler, A.S., et al., *The head Nodding syndrome-Clinical classification and possible causes*. Epilepsia, 2008. 49(12):p.2008-2015.
12. Winkler, A. S., et al., *Clinical characteristics of people with head nodding in southern Tanzania*. Tropical Doctor, 2010. 40(3):p.173-175.
13. Winkler, A.S., et al., *MRI findings in people with epilepsy and Nodding syndrome in an area endemic for onchocerciasis: An observational study*. African Health Sciences, 2013. 13(2):p.529-540.
14. Van der Waals, F.W., J. Goudsmit, and D. C. Gajdusek, *See-ee: Clinical characteristics of highly prevalent seizure disorders in the Gbawein and Wroughbarh Clan region of Grand Bassa County, Liberia*. Neuroepidemiology, 1983. 2(1-2):p.35-44.
15. Gerrits, C., *A West African epilepsy focus*. Lancet, 1983. 1(8320):p.358.
16. Gerrits, C., *Conceptions and explanations of sii, epilepsy. A medical-anthropological study among the Bassa and Kpelle in Liberia*. Curare: Zeitschrift für Ethnomedizin und

- Transkulturelle Psychiatrie, 1983. 6(1):p.33-40.
17. Kaiser, C., et al., *Clinical and electro-clinical classification of epileptic seizures in West Uganda*. Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique, 2000. 93(4):p.255-259.
 18. Dowell, S.F., et al., *Nodding syndrome*. Emerging Infectious Diseases, 2013. 19(9):p.1374-1384.
 19. WHO, I., *ILAE: Atlas: epilepsy care in the world, 2005*. 2005, WHO Geneva.
 20. Newton, C. R. and H. H. Garcia, *Epilepsy in poor regions of the world*. The Lancet, 2012. 380(9848):p.1193-1201.
 21. Jilek-Aall, L., et al., *Psychosocial study of epilepsy in Africa*. Social Science and Medicine, 1997. 45(5):p.783-795.
 22. Tumwine, J. K., et al., *Clinical and epidemiologic characteristics of Nodding syndrome in mundri county, southern Sudan*. African Health Sciences, 2012. 12(3):p.242-248.
 23. Sejvar, J. J., et al., *Clinical, neurological, and electrophysiological features of Nodding syndrome in Kitgum, Uganda: An observational case series*. The Lancet Neurology, 2013. 12(2):p.166-174.
 24. Williams, S.C.P., *Nodding syndrome leaves baffled scientists shaking their heads*. Nature Medicine, 2012. 18(3):p.334.
 25. Winkler, A.S., et al., *Belief systems of epilepsy and attitudes toward people living with epilepsy in a rural community of northern Tanzania*. Epilepsy Behav, 2010. 19(4):p.596-601.
 26. Ovuga, E., et al., *Epilepsy and retarded growth in a hyperendemic focus of onchocerciasis in rural western Uganda*. East African Medical Journal, 1992. 69(10):p.554-556.
 27. Newell, E.D., F. Vyungimana, and J. E. Bradley, *Epilepsy, retarded growth and onchocerciasis, in two areas of different endemicity of onchocerciasis in Burundi*. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1997. 91(5):p.525-527.
 28. Reik, L., et al., *Nodding syndrome-South Sudan, 2011*. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2012. 61(3):p.52-54.
 29. Foltz, J. L., et al., *An Epidemiologic Investigation of Potential Risk Factors for Nodding syndrome in Kitgum District, Uganda*. PLoS ONE, 2013. 8(6).
 30. Kaiser, C., S. D. Pion, and M. Boussinesq, *Case-control studies on the relationship between onchocerciasis and epilepsy: systematic review and meta-analysis*. PLoS Negl Trop Dis, 2013. 7(3):p.e2147.
 31. Raper, A. B. and R. G. Ladkin, *Endemic dwarfism in Uganda*. East African Medical Journal, 1950. 27(9):p.339-359.
 32. Jelliffe, D.B., P. R. Jones, and C. E. Stroud, *Nakalanga notes on the endemic dwarfism of Uganda*. Tropical and geographical medicine, 1962. 14:p.97-104.
 33. Bagenda, R., J. Batwala, and J. P. Stanfield, *Banakalanga: A domiciliary study into definitions and attitudes*. East African Medical Journal, 1964. 41:p.324-332.
 34. Kipp, W., et al., *The Nakalanga syndrome in Kabarole District, Western Uganda*. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 1996. 54(1):p.80-83.
 35. Idro, R., et al., *Nodding syndrome in Ugandan children-clinical features, brain imaging and complications: A case series*. BMJ Open, 2013. 3(5).
 36. Nyungura, J. L., et al., *Investigation into Nodding syndrome in Witto Payam, Western Equatoria State, 2010*. Southern Sudan Medical Journal, 2010. 4:p.3-6.

(こまざわ・おおすけ／長崎大学)
 (さいとう・たかし／国立精神・神経医療
 研究センター病院)